

FARMACOTERAPIA

# Asma bronquial

JOSÉ ANTONIO LOZANO

Farmacéutico comunitario. Máster en Información y Consejo Sanitario en la Oficina de Farmacia.



El asma bronquial es una enfermedad crónica bastante habitual, aunque su incidencia entre la población varía en función de la localización geográfica.

Asimismo, afecta más a la población infantil y juvenil, disminuyendo su prevalencia entre los adultos. En el presente trabajo se abordan las características clínicas y diagnósticas del asma bronquial, así como sus diferentes tipos y tratamiento, con especial atención a los broncodilatadores directos y los antiinflamatorios bronquiales.

Aunque conocida desde hace más de 2.000 años, la definición de asma ha sufrido importantes variaciones en los últimos 20 años. Se definió en 1959 como un estrechamiento de la vía aérea, capaz de modificar sus manifestaciones clínicas durante períodos breves, bien como respuesta al tratamiento o bien espontáneamente y que no era consecuencia de una enfermedad cardiovascular. Posteriormente se introdujo el concepto de hiperreactividad bronquial: los bronquios reaccionan estrechándose ante factores irritativos, insultantes, externos; más adelante se comienza a considerar el trastorno asmático como una

enfermedad inflamatoria, más bien como un síndrome. En 1993 queda definida como un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas que implica una hiperreactividad bronquial. Esto, a su vez, conlleva un estrechamiento bronquial como respuesta a multitud de estímulos. Clínicamente se manifiesta como tos, sibilancias, opresión torácica y disnea. El cuadro se exacerba por la noche y habitualmente es reversible. A pesar de todo, en algunos pacientes asmáticos, la inflamación puede desembocar en una obstrucción irreversible al flujo aéreo.

Las características anatomopatológicas revelan la presencia de células

inflamatorias, exudado plasmático, edema, hipertrofia muscular, tapones de moco y lesión del epitelio. Por tanto, existen tres aspectos básicos en el asma: obstrucción bronquial reversible, inflamación e hiperreactividad bronquial.

El asma bronquial es una enfermedad crónica muy frecuente, aunque su incidencia varía según las diferentes zonas del mundo. Así, por ejemplo, es casi inexistente entre los esquimales, mientras que el 30% de la población de las Islas Tristão de Cunha, en el Atlántico meridional, la padece.

Es difícil establecer con seguridad cuál es la incidencia de asma

bronquial en nuestro país, ya que diversos factores dificultan la valoración de las estadísticas disponibles, como la falta de un criterio unánime sobre la definición de esta enfermedad o la diversidad de métodos epidemiológicos empleados. En general, los resultados obtenidos en países de características similares al nuestro indican que la padecen entre un 3 y un 7% de la población.

La enfermedad afecta más a la población infantil y juvenil, disminuyendo su prevalencia en la vida adulta, aunque probablemente se incremente de nuevo a partir de los 40 años. En los niños afecta más a los varones. Parece existir coincidencia entre los diversos autores con respecto al incremento reciente de la mortalidad por asma. Probablemente esto se debe al excesivo uso de betaagonistas inhalados, ya que ello supone un exceso de confianza en la acción broncodilatadora de estos fármacos, con el consiguiente retraso en la atención médica que se produce ante la crisis de broncospasmo. De cualquier manera, lo más probable es que exista un incorrecto manejo terapéutico con deficiente utilización de fármacos antiinflamatorios como responsable principal del incremento de la mortalidad.

Recientemente han aparecido trabajos que describen una mayor mortalidad por asma entre minorías marginales y suburbios de las grandes ciudades con lo que adquieren una nueva dimensión los factores psicosociales, hasta hoy considerados poco importantes en la enfermedad asmática.

### Formas clínicas

Desde el punto de vista clínico, el asma se clasifica en intermitente, persistente o crónica y atípica.

#### Asma intermitente

Se caracteriza por cursar con episodios de disnea con sibilancias de intensidad variable, intercalados períodos asintomáticos. Esta forma clínica predomina en la infancia. Los episodios pueden estar relacionados con causas desencadenantes alérgicas o no alérgicas (ejercicio, exposición a tóxicos ambientales,

infecciones víricas) o no mostrar relación con causas evidentes. El número de episodios asmáticos puede ser muy variable de un paciente a otro y en un mismo individuo en diversas épocas. Así, en el asma polínica los síntomas aparecen en primavera y verano; luego el paciente permanece asintomático. En otras ocasiones las crisis sólo aparecen en relación con hechos concretos como el trabajo esporádico con una sustancia desencadenante de ataques asmáticos. También es variable la intensidad de las crisis, que pueden ser leves, percibidas como ligeras opresiones torácicas o presentarse en forma de ataques de gran intensidad. Cuando la crisis es intensa el paciente experimenta sen-

La enfermedad afecta  
más a la población  
infantil y juvenil,  
disminuyendo su  
prevalencia en la vida  
adulta, aunque  
probablemente  
se incremente de nuevo  
a partir de los 40 años

sación de dificultad respiratoria, sobre todo durante la inspiración. El aumento del trabajo respiratorio es evidente al advertirse la utilización de los músculos auxiliares de la ventilación por lo cual el paciente debe permanecer sentado. Asimismo, suelen auscultarse abundantes roncus y sibilancias. En general, el asma intermitente tiene buen pronóstico ya que en muchos casos se observa mejoría de los síntomas a lo largo de los años o persistencia de una situación estacionaria con síntomas leves. Es relativamente frecuente que en los niños con asma intermitente los síntomas de la enfermedad mejoren, e incluso desaparezcan, al llegar a la adolescencia.

#### Asma persistente o crónica

Se caracteriza por la presencia de síntomas continuos en forma de tos, sibilancias y sensación disneica

oscilante y variable en su intensidad. Los síntomas suelen aumentar por las noches, especialmente durante las primeras horas de la madrugada. El empleo diario de fármacos broncodilatadores es obligado en estos pacientes, los cuales con frecuencia presentan agudizaciones graves de su enfermedad. Esta forma de presentación clínica es poco frecuente en el asma infantil y suele observarse en los asmáticos que inician la enfermedad en la edad adulta, aunque en algunos casos se recoge en la historia clínica la existencia de asma intermitente en la infancia que posteriormente se cronifica. Algunos pacientes refieren el antecedente de asma en la infancia que, tras desaparecer al llegar a la adolescencia, se reinicia de nuevo en la edad adulta, pero esta vez en forma de asma persistente. En ocasiones, algunos pacientes evolucionan con rapidez a la cronicidad tras un corto período de tiempo de síntomas intermitentes. Muchos enfermos relacionan el inicio de su enfermedad con un episodio catarral de aparente etiología vírica. La tos y la disnea del asma persistente suelen sufrir oscilaciones que pueden guardar relación con alguna enfermedad específica u ocurrir sin causa aparente. La alergia como causa desencadenante es detectada en una proporción baja de pacientes en comparación con el asma intermitente, aunque un número no despreciable de asmas persistentes se deben a la exposición continuada a alérgenos (ácaros, animales domésticos, alérgenos laborales). Algunos pacientes relacionan las oscilaciones de sus síntomas con cambios en el clima y en su situación anímica o con la existencia de irritantes ambientales. Es muy característico del asma persistente que los síntomas empeoren durante las primeras horas de la madrugada. Por ejemplo, si se realiza un control continuado de la función ventilatoria mediante la determinación del pico de flujo espiratorio (PEF), se observa que la obstrucción bronquial sigue un ritmo circadiano y se acentúa sobre todo por las mañanas. Cuando la diferencia entre los valores del flujo máximo correspondientes a la madrugada y al resto del día es pro-

nunciada, se considera que el asma muestra un patrón de caídas matutinas. Se desconoce el origen de este tipo de oscilaciones, que se atribuyen a la ampliación exagerada de un fenómeno que ocurre en las personas sanas, ya que en éstas las resistencias bronquiales también oscilan, aunque de forma menos acentuada que en los asmáticos. Con cierta frecuencia, las oscilaciones en los síntomas del asma no se corresponden con fenómenos responsables detectables a los cuales atribuir el empeoramiento de los síntomas. En estos casos es frecuente observar en las gráficas del PEF oscilaciones erráticas que incluso ocurren cuando el paciente recibe tratamiento antiasmático adecuado. A este modelo de asma se lo denomina asma lábil. El asma persistente tiene peor pronóstico que el intermitente, y el paciente con esta forma clínica rara vez llega a curarse y suele requerir tratamiento y supervisión médica de por vida.

#### Asma atípica

En algunos asmáticos la enfermedad se presenta en forma de tos persistente, disnea de esfuerzo y/u opresión torácica.

La relevancia de la tos en la historia de los pacientes lleva a orientaciones diagnósticas erróneas y a exploraciones mal indicadas. El diagnóstico de asma atípica debe considerarse sobre todo si la tos se acompaña de sibilancias y la exploración de la función ventilatoria muestra una obstrucción bronquial reversible con un broncodilatador. Una prueba terapéutica con broncodilatadores y glucocorticoides inhalados ayuda a discernir si la tos del paciente es, o no, de etiología asmática. No es raro observar enfermos asmático adultos que presentan clínica sugestiva de enfermedad obstructiva crónica fija (tos, expectoración y disnea de esfuerzo), es decir, sin oscilaciones notables en la intensidad de los síntomas y rara vez sufren episodios disneicos recortados típicos de un ataque asmático. Estos pacientes son diagnosticados de bronquitis crónica y tratados con antibióticos de amplio espectro y mucolíticos. La respuesta a estos tratamientos

suele ser escasa o nula. Sólo cuando el paciente es considerado asmático y tratado como tal, mediante broncodilatadores y glucocorticoides inhalados, la sintomatología del enfermo mejora de forma notable.

#### Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en la historia clínica, en especial en la descripción detallada de las características de los síntomas, las causas desencadenantes y las que producen alivio. La exploración respiratoria y el examen rinológico son obligados. Los datos clínicos se complementan con la información proporcionada por las pruebas cutáneas (prick) y la espirometría, si es posible con la evolución de la respuesta tras la administración de un broncodilatador en aerosol.

### El asma persistente tiene peor pronóstico que el intermitente, y el paciente con esta forma clínica rara vez llega a curarse

Si existen dudas diagnósticas, puede practicarse una provocación bronquial con metacolina, histamina o ejercicio. La radiografía de tórax, el hemograma con fórmula leucocitaria y especial atención al recuento de eosinófilos y la determinación de IgE total y específica ofrecerán información adicional. La radiografía de los senos etmoidales y el tránsito esofagogastroduodenal permitirán obtener más datos en el caso de sospechar enfermedad nasosinusal o hernia de hiato. La determinación de los marcadores inmunológicos de la inflamación, en forma de proteína catiónica de los eosinófilos o de la triptasa de los mastocitos, se halla aún en fase inicial de utilización clínica.

#### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con varias entidades:

– Obstrucción de la vía respiratoria superior. Ya sea por compresión extrínseca (neoplasia mediastínica, absceso retrofaríngeo, aneurisma torácico, bocio), por obstrucción intraluminal (aspiración de cuerpo extraño, tumoración) o por alteración intrínseca de las propias estructuras (infecciones, estenosis laríngea, traumatismo, laringospasmo). Estas entidades se exploran mediante la curva flujo/volumen de la espirometría forzada convencional y las imágenes radiológicas en planos, en una primera aproximación. La exploración laríngea suele proporcionar el diagnóstico definitivo.

– Enfermedades cardiovasculares. La insuficiencia cardíaca congestiva o la tromboembolia pulmonar pueden confundirse con el asma. Los datos clínicos (ortopnea, disnea paroxística, antecedentes favorecedores, auscultación cardíaca, ECG, pruebas de coagulación) permiten realizar el diagnóstico diferencial.

– Problemas endobronquiales. Como en el caso de la estenosis traqueal, ya sea por un cuerpo extraño, acumulación de la secreción de moco, compresión extrínseca o neoplasias benignas o malignas, también pueden simular una crisis de asma. En estos casos la tos es constante y pertinaz, la auscultación es de sibilancias inspiratorias o estridor y la fibroscopia suele aclarar el diagnóstico. Asimismo, los síndromes aspirativos por reflujo gastroesofágico deben considerarse en el diagnóstico diferencial.

– Neumonía eosinófila. Debe sospecharse ante la presencia de cuadro febril, infiltrados radiológicos torácicos móviles y eosinofilia en sangre periférica.

– Aspergilosis, vasculitis y tumor carcinoide. En estos casos, la historia clínica detallada, la radiografía de tórax y, en especial, una evolución tórpida de la clínica ante el tratamiento habitual pondrán sobre aviso y la serología, el cultivo o la biopsia confirmarán la sospecha.

– EPOC. Ya sea como expresión de la bronquitis crónica con hipersecreción de moco o del enfisema, la

EPOC se tiene que considerar en el proceso diagnóstico. El consumo de tabaco, la edad de presentación, la radiografía o el estudio funcional permitirán el diagnóstico.

### Tratamiento

El tratamiento eficaz del asma debe valorar su gravedad y controlar el curso del tratamiento; controlar los factores ambientales para evitar o reducir en lo posible los síntomas precipitantes o las exacerbaciones; usar fármacos en el tratamiento de las exacerbaciones para evitar o reducir la inflamación de las vías aéreas, y educar al paciente para que pueda existir cooperación entre él, su familia y los profesionales sanitarios.

El tratamiento se orienta a prevenir los síntomas crónicos, mantener la función pulmonar lo más normal posible, preservar unos niveles normales de actividad, evitar las exacerbaciones, reducir la necesidad de acudir a urgencias o ser ingresado, eludir los efectos adversos del tratamiento y satisfacer las necesidades de cuidado del paciente y su familia.

#### Control ambiental

Los factores ambientales que pueden precipitar el asma incluyen los detritus animales, los ácaros del polvo doméstico, los hongos presentes en el aire y los pólenes. Si se sospecha de la existencia de un alérgeno, se deben realizar pruebas cutáneas para la alergia y, si es posible, eliminar los alérgenos; por ejemplo, el colchón del paciente se coloca en una funda impermeable con cremallera y se retiran las alfombras, sobre todo cuando el clima es templado y húmedo, lo que facilita la propagación de los ácaros del polvo. Se pueden elegir determinados alérgenos (ácaros, hongos, pólenes) para realizar una inmunoterapia de prueba. Si esta inmunoterapia no consigue una mejoría significativa en 12 a 24 meses, se debería interrumpir. Si el paciente mejora, es preciso mantener el tratamiento al menos 3 años, aunque se ignora la duración más adecuada. Los factores inespecíficos que determinan exacerbacio-

nes (sobre todo humo de cigarrillos, olores intensos, humos irritantes y cambios de temperatura, de presión atmosférica y de humedad) deben ser estudiados y evitados en la medida de lo posible. Se debe evitar la aspirina, sobre todo en pacientes con poliposis nasal, que suelen desarrollar asma inducido por el ácido acetilsalicílico. Pocos asmáticos que no toleran la aspirina también reaccionan de forma adversa con otros AINE y, en menos ocasiones, con la tartrazina. Los pacientes que sufren ataques mientras comen gambas o beben vino tinto o cerveza deben evitar los sulfitos, que se emplean mucho como conservantes alimentarios. Los bloqueadores beta, incluidos los que se utilizan de forma tópica en el tratamiento de glaucoma, empeoran el asma.

#### Tratamiento farmacológico

Los fármacos antiasmáticos se pueden dividir en dos grandes grupos: broncodilatadores directos y antiinflamatorios bronquiales.

#### Broncodilatadores directos

Se usan para tratar el ataque agudo y, en uso regular, como profiláctico.

##### Estimulantes betaadrenérgicos

Hay dos grupos: los no selectivos (hexoprenalina, isoprenalina, orciprenalina y los selectivos beta<sub>2</sub>, como bambuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, procaterol, salmeterol, salbutamol y terbutalina) y los selectivos hacia receptores beta<sub>2</sub>, que tienen menos efectos secundarios cardíacos que los no selectivos, diferencia que se hace notar sobre todo en la administración en aerosol. Por vía sistémica, los efectos sobre el corazón (especialmente taquicardia) son significativamente de los dos grupos.

En el tratamiento antiasmático se utilizan hoy casi exclusivamente los medicamentos selectivos beta<sub>2</sub> en aplicación directa en vías respiratorias. Los no selectivos son menos recomendables y bastante autores desaconsejan también el fenoterol por tener más efectos miocárdicos que los otros betaadrenérgicos selectivos.

La vía oral se reserva a pacientes donde no puede usarse la administración por vía respiratoria. El bambuterol es un profármaco de la terbutalina que libera lentamente este producto. Permite la acción sostenida con una toma única diaria por vía oral.

Los inyectables apenas tienen ya aplicación, pues en los casos de emergencia se prefiere administrar el broncodilatador por vía respiratoria usando un nebulizador, que es igual de efectivo y tiene menos efectos adversos.

La aplicación clásica de los broncodilatadores en aerosol es la de aliviar la sintomatología aguda. El efecto de todos parece semejante: no hay criterios (salvo la selectividad) para preferir uno sobre otro. La acción es muy rápida pero poco duradera: de tres a cinco horas. En casos leves la aplicación esporádica (cuando comienza el ataque) puede ser suficiente para controlar completamente el cuadro, pero si la sintomatología persiste con el número máximo prefijado de aplicaciones por día, hay que usar otros medicamentos sin abandonar el broncodilatador.

La seguridad del uso continuado de broncodilatadores adrenérgicos por inhalación es un motivo periódico de preocupación. Se han descrito casos de muerte repentina relacionadas con el uso excesivo de aerosoles de isoprenalina y de fenoterol. Los casos se han atribuido a cuadros arrítmicos por la acción cardíaca del profármaco.

Más recientemente se ha prestado atención a proposiciones que plantean la posibilidad de que el tratamiento agrave el cuadro asmático, y en concreto a las siguientes:

– La administración de adrenérgicos en pautas regulares (4 veces al día) produce peor control del asma que si se administran irregularmente (sólo cuando se inicie un ataque).

– Existe una correlación positiva entre la frecuencia de uso de aerosoles adrenérgicos y la incidencia de muerte por asma y de episodios muy graves.

Se han propuesto varias causas posible del fenómeno, como son

que los adrenérgicos induzcan aumento de la reactividad de la musculatura bronquial, o que la broncodilatación continuada favorezca la penetración de los alérgenos en las vías respiratorias, o bien que la efectividad en aliviar una parte de la sintomatología lleve a descuidar el tratamiento del proceso inflamatorio subyacente.

En lo que se refiere al primer supuesto, a la evidencia epidemiológica inicial a favor del mismo ha seguido estudios controlados que no encuentran diferencias entre administrar broncodilatadores a dosis fija o cuando se necesite. En cuanto a la segunda hipótesis, hay un gran obstáculo para probar el efecto nocivo: resulta muy dificultoso establecer si el aumento de consumo de broncodilatadores en casos graves es la causa o la consecuencia de la gravedad. La opinión más común es que en casos leves la administración a demanda es preferible a las pautas fijas porque se termina dando menos medicamento y porque el número de tomas es un buen indicativo de la evolución de la enfermedad.

En los casos más avanzados, que precisen más de 4 administraciones diarias, la tendencia es introducir un adrenérgico por inhalación de acción larga 2 veces al día, más el producto de acción corta cuando se requiera.

Otras normas básicas son:

– El éxito en el control de la sintomatología no justifica descuidar el tratamiento antiinflamatorio o el cuidado en evitar la exposición a alérgenos.

– El fracaso puede superarse aumentando la dosis o la frecuencia de administración, pero sólo hasta un límite. El paciente debe ser instruido con claridad sobre la dosis máxima (usualmente no más de 2 pulsaciones 4 veces al día), y sobre la necesidad de no sobrepasarla sin consultar al médico.

#### Bases xánticas

Tales como aminofilina, teofilina, teofilinato de colina, diprotilina y etamifilina. La teofilina es un medicamento clásico que tuvo una revitalización a raíz de que estudios farmacocinéticos demostraban

que podía mejorarse notablemente la relación eficacia/riesgo si los niveles sanguíneos se mantienen entre 10 y 20 µg/ml. Ha vuelto a decaer por el cambio en la estrategia terapéutica, que incide ahora más en el aspecto antiinflamatorio que en el broncodilatador, y por la aparición de betaadrenérgicos por inhalación de larga duración de acción.

Si se quieren mantener concentraciones plasmáticas constantes de teofilina hay que administrarla en varias tomas al día. Para evitar este inconveniente se han comercializado formas de liberación retardada con una posología de dos tomas diarias. El inicio de acción es más lento que con las formas no retardadas, pero no suele tener importancia porque las bases xánticas apenas se usan ya en cuadros agudos.

### Los corticoides por inhalación son eficaces sobre el proceso inflamatorio bronquial y a dosis bajas no tienen los efectos adversos de la corticoterapia sistémica

Las dosis tienen que ajustarse individualmente porque hay grandes variaciones en las respuestas. Sin embargo, una vez establecida, la dosis óptima suele mantenerse estable a no ser que se produzcan alteraciones hepáticas o renales o se administren medicamentos que interactúan con la teofilina (cimetidina, ciprofloxacino, eritromicina).

No suele ser necesario controlar las concentraciones plasmáticas salvo que existan factores de riesgo (ancianos, insuficiencia hepática o renal) o no se alcance respuesta clínica adecuada con las dosis normales. Si se controlan las concentraciones plasmáticas es preferible, por motivos de seguridad, fijar el rango de 5 a 15 (g/ml en lugar del intervalo de respuesta óptima (10-20 (g/ml).

La aminofilina y el teofilinato de colina se transforman en teofilina en el organismo y pueden usarse en sustitución de ésta. Las bases xánticas que no se metabolizan a teofilina son menos recomendables porque los métodos de ensayo en plasma están poco difundidos y en cualquier caso no se conocen bien los niveles terapéuticos y tóxicos.

#### Anticolinérgicos

Como, por ejemplo, el bromuro de ipratropio. Puesto que los anticolinérgicos por vía sistémica tienen demasiados efectos indeseables, el único medicamento de este grupo que se utiliza es el bromuro de ipratropio, en forma de aerosol dosificador. Por vía respiratoria se absorbe muy poco y los efectos secundarios son mínimos. El inconveniente principal es que tarda de 30 a 60 minutos en hacer efecto, con lo cual el paciente suele preferir los broncodilatadores adrenérgicos que tienen acción más rápida. Es un medicamento más útil en bronquitis crónicas que en asma, pero puede ser interesante en ancianos, ya que la respuesta a los adrenérgicos se deteriora con la edad. Pacientes que no responden a la terapia adrenérgica convencional pueden ser tratados con la asociación de adrenérgicos con bromuro de ipratropio.

#### Antiinflamatorios bronquiales

Sólo pueden usarse como profilácticos. No revierten el episodio agudo.

#### Inhibidores de la liberación de mediadores

El mecanismo de actuación de estos compuestos no es en realidad bien conocido, pero la opinión más común es que inhibe la liberación de sustancias mediadoras de la inflamación por las células del árbol bronquial.

El cromoglicato disódico y el nedocromilo no se absorben por vía oral y se administran por inhalación. No son de los antiasmáticos más potentes pero (salvo las molestias ocasionales derivadas de la inhalación) apenas tienen efectos secundarios. El cromoglicato es un tratamiento muy tradicional en asma pediátrico, por su seguridad y por-

que en adultos parece menos efectivo. Además, los niños por regla general pueden usar el dispensador de polvo desde los 4 años, mientras que los envases a presión de broncodilatadores no pueden usarse fiablemente hasta los 10 años.

El nedocromilo es más potente que el cromoglicato y proporciona mejores resultados en adultos. De hecho en estos momentos no se recomienda en menores de 6 años por falta de estudios de seguridad en este grupo de edad.

El ketotifeno es activo vía oral pero parece menos efectivo que los anteriores y tiene efectos secundarios parecidos a los de los antihistamínicos.

Ninguno de estos medicamentos es útil en el tratamiento del ataque agudo. Cabe esperar resultados sobre todo en asma inducida por ejercicio o donde predomina el efecto de un alérgeno externo (asma estacional, ocupacional, etc.). El efecto profiláctico puede tardar semanas en evidenciarse.

#### Corticoides por inhalación

Como la beclometasona dipropionato, budesónido, fluticasona. Son corticoides poco absorbibles que se aplican directamente en aerosol en las vías respiratorias. Son eficaces sobre el proceso inflamatorio bronquial y a dosis bajas no tienen los efectos adversos de la corticoterapia sistémica. Incluso a dosis altas, el efecto sistémico es proporcionalmente inferior al de los corticoides por vía oral, razón por la cual se prefiere forzar la dosis de corticoides por inhalación antes que pasar a la administración sistémica. En consecuencia, la dosis máxima recomendada sufre progresivos aumentos con el paso del tiempo.

En la práctica, todos los medicamentos comercializados pueden considerarse equivalentes. Se administran regularmente, como profilácticos, y el efecto comienza a notarse a los 3-7 días de tratamiento.

Hay buena relación dosis/efecto. Se suele comenzar a 200 µg dos veces al día, que se aumenta progresivamente en función de la respuesta hasta alcanzar un máximo de 800-1.000 µg/día para niños y 1.600-2.000 µg/día para los adultos. Algunos autores recomiendan un máximo de 2.600 µg/día en adultos.



La administración de dos tomas diarias es más cómoda y en la mayoría de los casos igual de efectiva que la pauta de tres o cuatro aplicaciones diarias que se recomendaban hace algunos años. Para asegurar la óptima penetración del corticoide puede usarse un broncodilatador adrenérgico 10 minutos antes. Enjuagar después la boca para minimizar el riesgo de candidiasis.

Con dosis altas, o en niños o ancianos, puede ser útil un espaciador, que asegura que sólo penetren en las vías respiratorias las partículas finas. Esto minimiza el riesgo de agonía o candidiasis.

#### Corticoides por vía sistémica

Los corticoides por vía sistémica deben reservarse a pacientes refractarios a otro tratamiento, debido a la inevitable aparición de efectos secundarios graves con el uso prolongado. El uso más corriente es como adjunto a la terapia anterior para superar cuadros agudos o en período de riesgo especial.

Usualmente se administran en períodos de 5-7 días, con suspensiones gradual posterior en 2-3 semanas. En estas condiciones los efectos adversos son mínimos, pudiendo tolerar los niños 6-8 tratamientos al año sin efectos sobre el crecimiento.

En caso de que la terapia intermitente tenga que repetirse con excesiva frecuencia habrá que considerar el tratamiento continuo.

Siempre que sea posible, y especialmente si la dosis requerida excede el equivalente de 7,5 mg diarios

de prednisona, debe intentarse un tratamiento en días alternos con prednisona o prednisolona (mejor que otros corticoides de mayor duración de acción). Las pautas alternas ayudan a paliar los efectos secundarios de los corticoides, pero en casos severos pueden ser insuficientes.

En el caso de uso diario, el corticoide debe administrarse en dosis única, por la mañana para minimizar la depresión del eje hipotalámico/suprarrenal.

La mayor parte de los casos que requieren tratamiento oral continuo se pueden controlar con dosis pequeñas diarias o alternas añadidas a la corticoterapia por inhalación y a broncodilatadores cuando se requieran. Las exacerbaciones se tratan aumentando temporalmente la dosis de corticoide oral de la forma descrita antes.

Además de encontrarse entre los más potentes constrictores del músculo liso bronquial, los leucotrienos actúan como agentes quimiotácticos para los eosinófilos

#### Antagonistas de leucotrienos

Los leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> fueron identificados inicialmente como espasmógeno del músculo liso de larga duración y se denominaron en su conjunto, sustancia de reacción lenta de anafilaxia (SRS-A). Hoy sabemos que se forman a partir del ácido araquidónico mediante una ruta metabólica que implica a la 5-lipooxigenasa. Se producen casi exclusivamente en los leucocitos (mastocitos, basófilos y eosinófilos).

Además de encontrarse entre los más potentes constrictores del músculo liso bronquial, los leucotrienos actúan como agentes quimiotácticos para los eosinófilos, de forma potente y selectiva, y podrían estar implicados en el remodelado

de las vías aéreas en el asma, provocando la hiperplasia del músculo liso bronquial y del endotelio de las vías aéreas. Muchos de los pacientes asmáticos generan una respuesta exagerada a estas sustancias.

Podemos diferenciar dos tipos de modificadores, los inhibidores de la síntesis de leucotrienos, que bloquean la ruta de la 5-lipooxigenasa, y los antagonistas de receptores de leucotrienos, que compiten con las sustancias endógenas por su receptor, evitando su acción.

La valoración del efecto de los moduladores de leucotrienos han confirmado muchas de las sospechas sobre el papel de los leucotrienos en el asma. Ambos tipos son capaces de bloquear la respuesta temprana a la inhalación de alérgicos, lo que indica que son los leucotrienos liberados por los mastocitos los principales mediadores en la broncoconstricción alérgica aguda. El hecho de que sean igualmente capaces de bloquear la respuesta broncodilatadora tardía sugiere que los eosinófilos contribuyen a ésta liberando más leucotrienos. Puesto que también son capaces de suprimir la eosinofilia, podemos suponer que son los leucotrienos el principal factor quimiotáctico para estas células.

Según los resultados de varios ensayos clínicos, el tratamiento con los moduladores de leucotrienos aporta un beneficio similar al obtenido con el tratamiento diario con 400-500 µg de beclometasona inhalada.

Sin embargo, el empleo de este tipo de sustancias no resulta eficaz en todos los pacientes. En algunos de ellos, en los que los leucotrienos tienen una pobre participación en el asma, el empleo de este tipo de fármacos resulta inútil. Esta cuestión, junto con las dudas surgidas sobre el posible papel de algunos de los lukast (terminación usada para todos estos fármacos) en la aparición del síndrome de Churg-Strauss (una vasculitis con infiltración eosinofílica, que es muy rara), todavía hacen que este nuevo grupo no tenga establecida su situación específica dentro del tratamiento del asma bronquial.

En España han sido comercializados montelukast y zafirlukast, aunque hay algunos otros pendientes de registro. □